

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】
日本国特許庁 (JP)
(12)【公報種別】
公開特許公報 (A)
(11)【公開番号】
特開平8-34786
(43)【公開日】
平成8年(1996)2月6日

(19) [Publication Office]
Japan Patent Office (JP)
(12) [Kind of Document]
Unexamined Patent Publication (A)
(11) [Publication Number of Unexamined Application]
Japan Unexamined Patent Publication Hci 8- 34786
(43) [Publication Date of Unexamined Application]
1996 (1996) February 6*

Public Availability

(43)【公開日】
平成8年(1996)2月6日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]
1996 (1996) February 6*

Technical

(54)【発明の名称】
トリフルオロメチルピロロインドール誘導体及び
その製造方法
(51)【国際特許分類第6版】
C07D487/04 137 7019-4C
// A61K 31/40 ADU

(54) [Title of Invention]
**TRIFLUOROMETHYL PYRROLO INDOLE
DERIVATIVE AND ITS MANUFACTURING METHOD**
(51) [International Patent Classification, 6th Edition]
C07D487/041377019-4C
//A61K31 /40ADU

ADZ
【請求項の数】
7

ADZ
[Number of Claims]
7

【出願形態】
OL

[Form of Application]
OL

【全頁数】
14

[Number of Pages in Document]
14

Filing

【審査請求】
未請求
(21)【出願番号】
特願平6-174472
(22)【出願日】
平成6年(1994)7月26日

[Request for Examination]
Unrequested
(21) [Application Number]
Japan Patent Application Hci 6- 174472
(22) [Application Date]
1994 (1994) July 26*

Parties**Applicants**

(71)【出願人】

【識別番号】

000001395

【氏名又は名称】

杏林製薬株式会社

【住所又は居所】

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(71)【出願人】

【識別番号】

000173762

【氏名又は名称】

財団法人相模中央化学研究所

【住所又は居所】

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000001395

[Name]

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DN
69-055-0488)**

[Address]

Tokyo Chiyoda-ku Kanda Surugadai 2-5

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000173762

[Name]

**SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER (DB
69-172-6959) RESEARCH LABORATORY**

[Address]

Kanagawa Prefecture Sagamihara City Nishi Onuma
4-Chome 4-1**Inventors**

(72)【発明者】

【氏名】

寺島 孜郎

【住所又は居所】

東京都世田谷区経堂2-27-4

(72)【発明者】

【氏名】

福田 保路

【住所又は居所】

栃木県小山市乙女3-21-13-202

(72)【発明者】

【氏名】

大森 康男

【住所又は居所】

栃木県下都賀郡野木町友沼5905-280

(72) [Inventor]

[Name]

Terajima Atsuro

[Address]

Tokyo Setagaya-ku Kyodo 2- 27- 4

(72) [Inventor]

[Name]

Fukuda **

[Address]

Tochigi Prefecture Koyama City Otome 3- 21- 13- 202

(72) [Inventor]

[Name]

Omori Yasuo

[Address]

Tochigi Prefecture Shimotsuga-gun Nogi-machi Tomonuma
5905- 280

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

本多 小平 (外3名)

Abstract

(57)【要約】

(修正有)

【目的】

癌細胞に対して選択性が高く、固形腫瘍に対しても有効でしかも低毒性な抗腫瘍剤を提供する。

【構成】

下記式(1)又は(2)

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

**** (3 others)

(57) [Abstract]

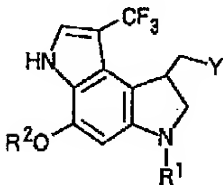
(There is an amendment.)

[Objective]

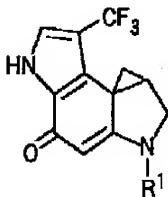
selectivity to be high vis-a-vis cancer cell, being effective, vis-a-vis solid tumor furthermore low toxicity it offers antitumor agent.

[Constitution]

Below-mentioned Formula (1) or (2)



(1)

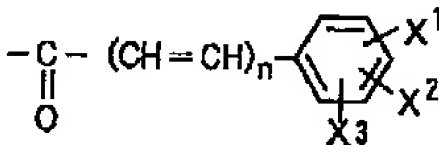


(2)

〔式中、R¹ はα-アミノ酸残基、下記式の基な{In Formula, as for R¹ amino acid residue,

ど、]

basis etc of below-mentioned formula, }



X¹, X², X³ は水素原子、OH など、n は 0-2、R² は水素原子、水酸基の保護基など、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基などを示す] で表わされるトリフルオロメチルピロインドール誘導体、それらの光学活性体、並びに薬理学的に許容される塩。

As for X¹, X², X³, as for n 0 - 2, as for R², as for the Y halogen atom, allene sulfonyloxy group etc is shown) with those optical isomer, and pharmacologically acceptable salt of trifluoromethyl pyrrolo indole derivative, which is displayed such as protecting group of hydrogen atom, hydroxy group such as hydrogen atom, OH

Claims

【特許請求の範囲】

[Claim (s)]

【請求項 1】

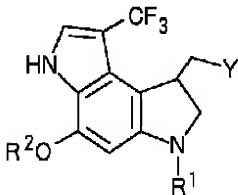
[Claim 1]

下記一般式(1)

Below-mentioned General Formula (1)

【化 1】

[Chemical Formula 1]



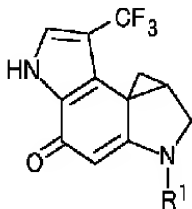
(1)

または下記一般式(2)

Or below-mentioned General Formula (2)

【化 2】

[Chemical Formula 2]

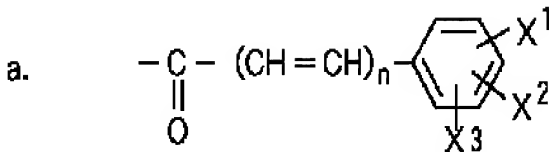


(式中、R¹ は α-アミノ酸残基または、)

(In Formula, as for R¹; α-amino acid residue or,)

【化 3】

[Chemical Formula 3]

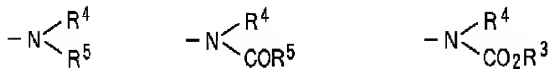


(X¹, X², X³は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR¹(R¹は前記と同じ)、CH O、NO₂、)

(As for X¹, X², X³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR³ (As for R³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁-C₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR¹ (As for R¹ same as description above), CHO, NO₂,)

【化 4】

[Chemical Formula 4]



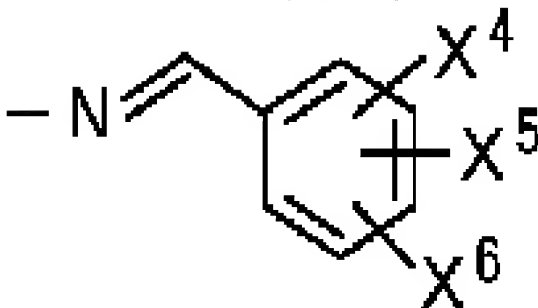
(R³は前記と同じであり、R⁴及び R⁵は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for R³ being same as description above, as for R⁴ and R⁵ becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the C₁-C₆ of hydrogen atom,)

optionally substitutable straight or branched .)

【化 5】

[Chemical Formula 5]

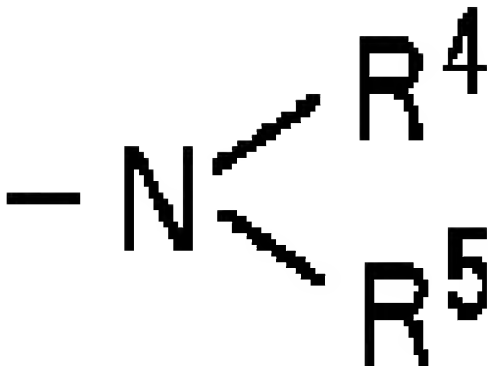


(X^4 , X^5 , X^6 は互に独立して水素原子、 OR^3 (R^3 は前記と同じ)、または)

(As for $X^{⁴}$, $X^{⁵}$, $X^{⁶}$ becoming independent mutually, hydrogen atom, $OR^{³}$ (As for $R^{³}$ same as description above), or)

【化 6】

[Chemical Formula 6]

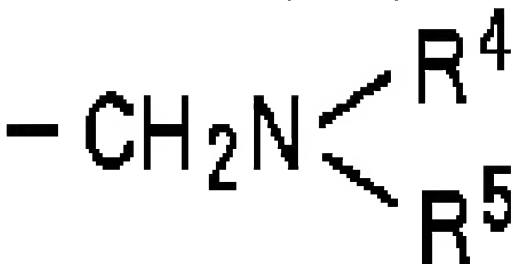


(ここで R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

(Here as for R⁴, R⁵ same as description above)

【化 7】

[Chemical Formula 7]



(R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

(As for R⁴, R⁵ same as description above)

【化 8】

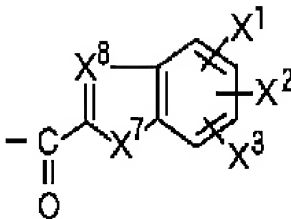
[Chemical Formula 8]

(R⁴、R⁵は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)。(As for R⁴, R⁵ same as description above) n shows 0 - 2.)

【化 9】

[Chemical Formula 9]

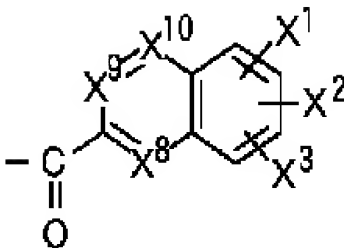
b.

(X¹、X² 及び X³ は前記と同じであり、X⁷ は O,S または NH を示し、X⁸ は CH または N を示す)。(As for X¹, X² and X³ being same as description above, as for X⁷ it shows O, S or NH, X⁸ shows the CH or N.)

【化 10】

[Chemical Formula 10]

c.



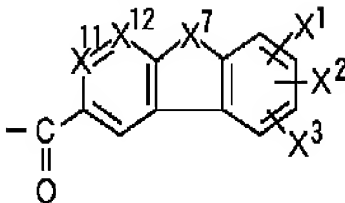
(X¹, X², X³ 及び X⁸ は前記と同じであり、X⁹ 及び X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁸ being same as description above, as for X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 11】

[Chemical Formula 11]

d.



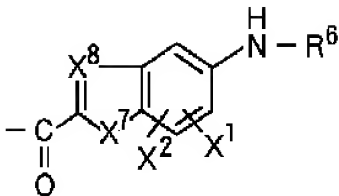
(X¹, X², X³ 及び X⁷ は前記と同じであり、X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁷ being same as description above, as for X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 12】

[Chemical Formula 12]

e.



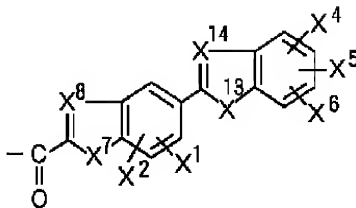
(X¹, X², X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、R⁶ は式 a, b, c または d を示す)。

(As for X¹, X², X⁷ and X⁸ being same as description above, as for R⁶ it shows type a, b, c or d.)

【化 13】

[Chemical Formula 13]

f.



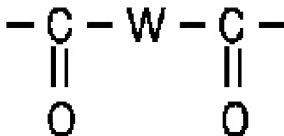
(X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、X¹³ は O, S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ and X⁸ being same as description above, as for X¹³ it shows O, S or NH, X¹⁴ shows the CH or N.)

【化 14】

[Chemical Formula 14]

g.

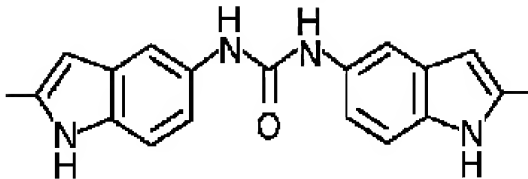


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n$ または)

(As for W, $-(CH_{₂})_{_m-}$
 $(CH_{₂})_{_m-Z-(CH_{₂})_{_n-}$ or)

【化 15】

[Chemical Formula 15]



を示す。

It shows.

ここで Z は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0-16 (である)を、

Z shows S, O, NH here, m and n is becoming independentmutually, 0 - 16.)

R^2 は水素原子、水酸基の保護基または生体内で分解可能な置換基を、

As for $R^{²}$ with protecting group or in-vivo of hydrogen atom , hydroxy group degradable substituent ,

Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされるトリフルオロメチルピロロインドール誘導体、それらの光学活性体、並びにその薬理学上許容される塩。

Y shows halogen atom , allene sulfonyloxy group , lower alkane sulfonyloxy group , haloalkane sulfonyloxy group or azido group .) With those optical isomer , and pharmacologically acceptable salt . of trifluoromethyl pyrrolo indole derivative , which is displayed

【請求項 2】

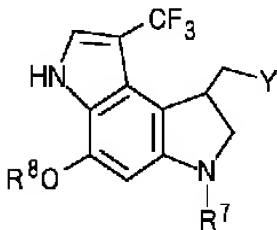
[Claim 2]

下記一般式(3)

Below-mentioned general formula (3)

【化 16】

[Chemical Formula 16]



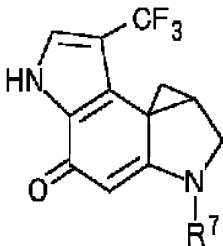
(3)

(式中、 R^7 は水素原子またはアミノ基の保護基を、 R^8 は水素原子または水酸基の保護基を、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされるトリフルオロメチルピロインドール中間体。

【請求項 3】

下記一般式(4)

【化 17】



(式中、 R^7 は水素原子またはアミノ基の保護基を示す)で表わされるトリフルオロメチルピロインドール中間体。

【請求項 4】

下記一般式(3a)

【化 18】

trifluoromethyl pyrrole indole intermediate, which is displayed with (In Formula, as for $R^{⁷</sup>$ protecting group of hydrogen atom or amino group, asfor $R^{⁸</sup>$ protecting group of hydrogen atom or hydroxy group, as for Y halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group is shown.)

[Claim 3]

Below-mentioned general formula (4)

[Chemical Formula 17]

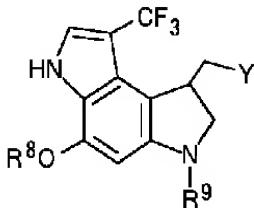
(4)

[torifuruoromechirushikuropupiroroindooru]
intermediate, which is displayed with (In Formula,
 $R^{⁷</sup>$ shows protecting group of hydrogen atom or
amino group.)

[Claim 4]

Below-mentioned General Formula (3 a)

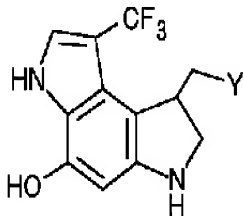
[Chemical Formula 18]



(3 a)

(式中、 R^8 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^9 はアミノ基の保護基を、 Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされる化合物を脱保護して下記一般式(3b)

【化 19】



(3 b)

(式中、 Y は前記と同じ)で表わされる化合物またはその塩とし、この化合物をアシル化することを特徴とする下記一般式(1a)

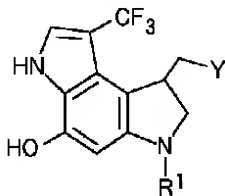
【化 20】

deprotection doing compound which is displayed with (In Formula, as for $R^{⁸</sup>$ protecting group of hydrogen atom or hydroxy group, as for $R^{⁹</sup>$ protecting group of amino group, as for Y halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group is shown.) the below-mentioned General Formula (3 b)

[Chemical Formula 19]

Below-mentioned General Formula which designates that it makes compound or its salt which is displayed with (In Formula, as for Y same as description above), acylation does this compound as feature(1 a)

[Chemical Formula 20]

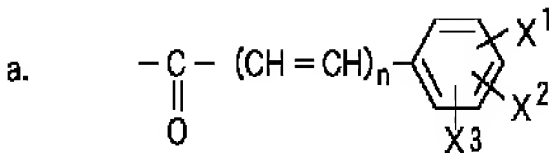


(1 a)

(式中、R¹ は α-アミノ酸残基または、)(In Formula, as for R^¹; α-amino acid residue or,)

【化 21】

[Chemical Formula 21]

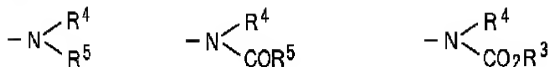


(X¹, X², X³ は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³ は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³ (R³ は前記と同じ)、CH O、NO₂、)

(As for X^¹, X^², X^³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR^³ (As for R^³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C_{₁-C_₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR^³ (As for R^³ same as description above), CHO, NO_₂,)}

【化 22】

[Chemical Formula 22]

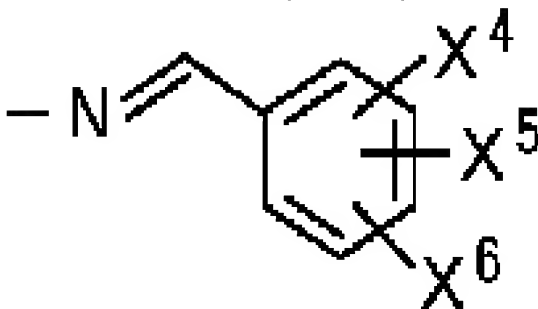


(R³ は前記と同じであり、R⁴ 及び R⁵ は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for R^³ being same as description above, as for R^⁴ and R^⁵ becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the C_{₁-C_₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched.)}

【化 23】

[Chemical Formula 23]

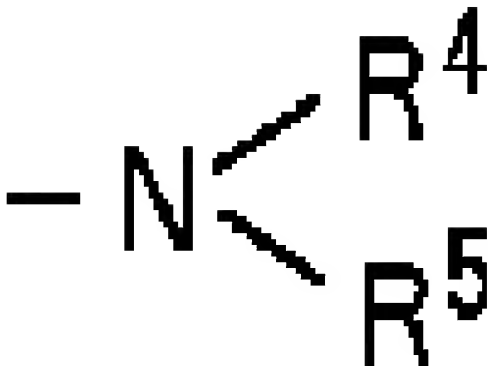


(X^4 , X^5 , X^6 は互に独立して水素原子、 OR^3 (R^3 は前記と同じ)、または)

(As for $X^{⁴}$, $X^{⁵}$, $X^{⁶}$ becoming independent mutually, hydrogen atom, $OR^{³}$ (As for $R^{³}$ same as description above), or)

【化 24】

[Chemical Formula 24]

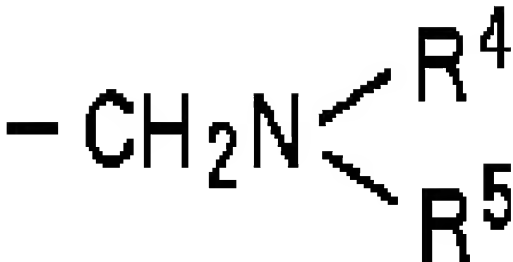


(ここで R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(Here as for $\text{R}^{<\sup>4</sup>}$, $\text{R}^{<\sup>5</sup>}$ same as description above)

【化 25】

[Chemical Formula 25]

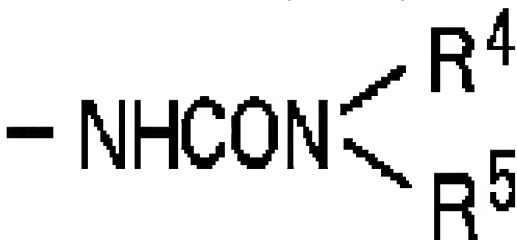


(R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(As for $\text{R}^{<\sup>4</sup>}$, $\text{R}^{<\sup>5</sup>}$ same as description above)

【化 26】

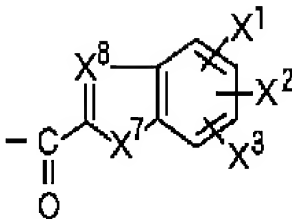
[Chemical Formula 26]

(R⁴、R⁵は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)。(As for R⁴, R⁵ same as description above) n shows 0 - 2.)

【化 27】

[Chemical Formula 27]

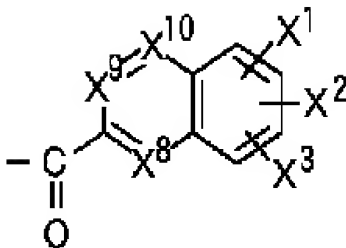
b.

(X¹、X²及び X³は前記と同じであり、X⁷は O,S または NH を示し、X⁸は CH または N を示す)。(As for X¹, X² and X³ being same as description above, as for X⁷ it shows O, S or NH, X⁸ shows the CH or N.)

【化 28】

[Chemical Formula 28]

c.



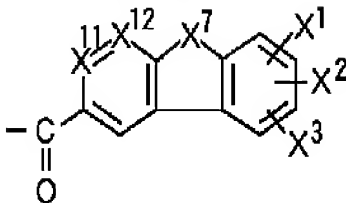
(X¹, X², X³ 及び X⁸ は前記と同じであり、X⁹ 及び X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁸ being same as description above, as for X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 29】

[Chemical Formula 29]

d.



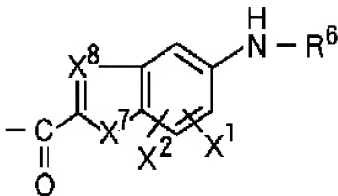
(X¹, X², X³ 及び X⁷ は前記と同じであり、X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁷ being same as description above, as for X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 30】

[Chemical Formula 30]

e.



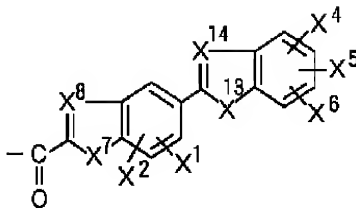
(X¹, X², X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、R⁶ は式 a, b, c または d を示す)。

(As for X¹, X², X⁷ and X⁸ being same as description above, as for R⁶ it shows type a, b, c or d.)

【化 31】

[Chemical Formula 31]

f.



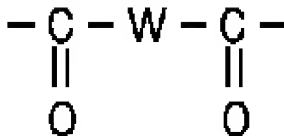
(X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、X¹³ は O, S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す)

(As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ and X⁸ being same as description above, as for X¹³ it shows O, S or NH, X¹⁴ shows the CH or N.)

【化 32】

[Chemical Formula 32]

g.

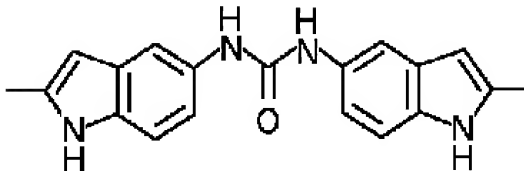


(W は、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-(CH}_2)_n-$ または)

(As for W, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$ or)

【化 33】

[Chemical Formula 33]



を示す。

It shows.

ここで Z は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 である)を、Y は前記と同じ)で表わされる化合物の製造方法。

Z shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16.) As for Y same as description above) with manufacturing method . of compound which is displayed

【請求項 5】

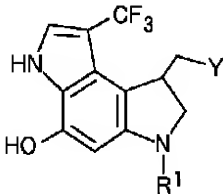
[Claim 5]

下記一般式(1a)

Below-mentioned General Formula (1 a)

【化 34】

[Chemical Formula 34]



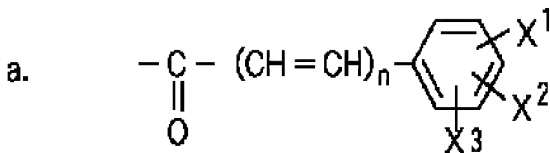
(1 a)

(式中、 R^1 は α -アミノ酸残基または、)

(In Formula, as for R¹; al -amino acid residue or,)

【化 35】

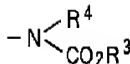
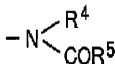
[Chemical Formula 35]



(X¹, X², X³は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³(R³は前記と同じ)、CH O、NO₂、)

(As for X¹, X², X³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR³ (As for R³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁-C₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR³ same as description above), CHO, NO₂,)

【化 36】



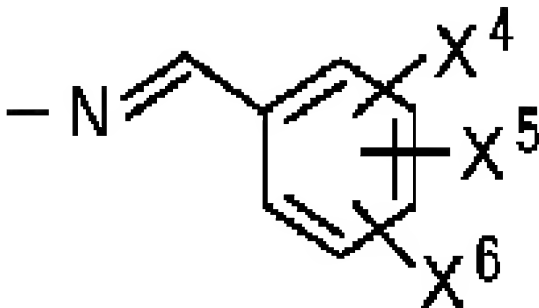
[Chemical Formula 36]

(R³は前記と同じであり、R⁴及び R⁵は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for R³ being same as description above, as for R⁴ and R⁵ becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the C₁-C₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched .)

【化 37】

[Chemical Formula 37]

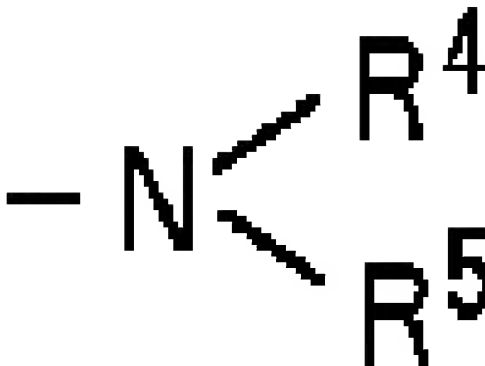


(X⁴, X⁵, X⁶ は互に独立して水素原子、OR³(R³ は前記と同じ)、または)

(As for X⁴, X⁵, X⁶ becoming independent mutually, hydrogen atom, OR³ (As for R³ same as description above), or)

【化 38】

[Chemical Formula 38]

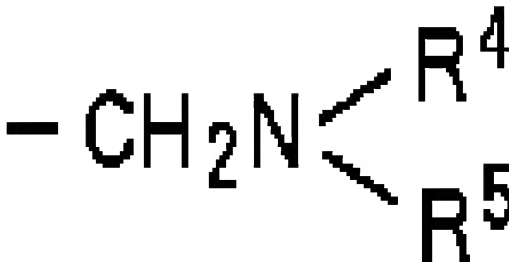


(ここで R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

(Here as for R⁴, R⁵ same as description above)

【化 39】

[Chemical Formula 39]



(R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

(As for R⁴, R⁵ same as description above)

【化 40】

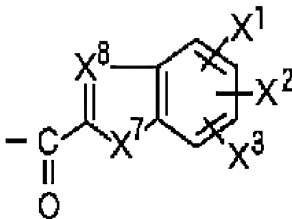
[Chemical Formula 40]

(R⁴、R⁵は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)。(As for R⁴, R⁵ same as description above) n shows 0 - 2.)

【化 41】

[Chemical Formula 41]

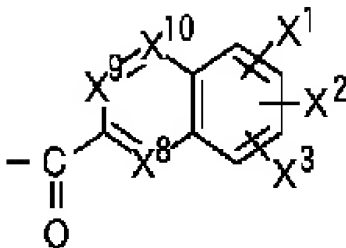
b.

(X¹、X²及び X³は前記と同じであり、X⁷は O,S または NH を示し、X⁸は CH または N を示す)。(As for X¹, X² and X³ being same as description above, as for X⁷ it shows O, S or NH, X⁸ shows the CH or N.)

【化 42】

[Chemical Formula 42]

c.



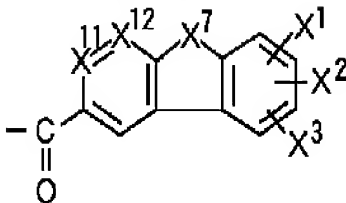
(X¹, X², X³ 及び X⁸ は前記と同じであり、X⁹ 及び X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁸ being same as description above, as for X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 43】

[Chemical Formula 43]

d.



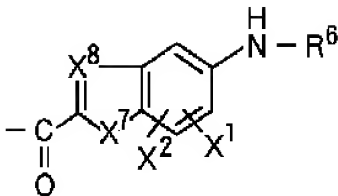
(X¹, X², X³ 及び X⁷ は前記と同じであり、X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁷ being same as description above, as for X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 44】

[Chemical Formula 44]

e.



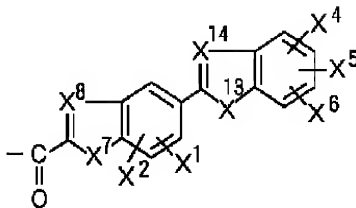
(X¹, X², X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、R⁶ は式 a, b, c または d を示す)。

(As for X¹, X², X⁷ and X⁸ being same as description above, as for R⁶ it shows type a, b, c or d.)

【化 45】

[Chemical Formula 45]

f.



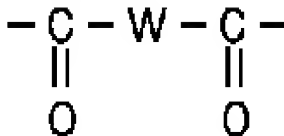
(X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、X¹³ は O, S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す)

(As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ and X⁸ being same as description above, as for X¹³ it shows O, S or NH, X¹⁴ shows the CH or N.)

【化 46】

[Chemical Formula 46]

g.

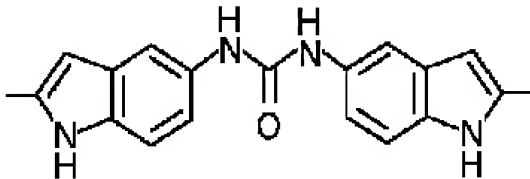


(W は、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$ または)

(As for W , $-(\text{CH}_{2^m})-$, $-(\text{CH}_{2^m})-\text{Z}-(\text{CH}_{2^n})-$, $-(\text{CH}_{2^m})-\text{Z}-(\text{CH}_{2^n})-$ or)

【化 47】

[Chemical Formula 47]



を示す。

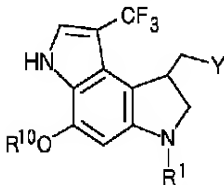
It shows.

ここで Z は $\text{S}_2\text{O}_2\text{NH}$ を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 (である) を、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す) で表わされる化合物の水酸基を生体内で分解可能な置換基で保護することを特徴とする下記一般式(1b)

Z shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16.) Y shows halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group.) With hydroxy group of compound which is displayed with in-vivo the degradable below-mentioned General Formula which designates that it protects with substituent as feature (1 b)

【化 48】

[Chemical Formula 48]



(1b)

(式中、 R^{10} は生体内で分解可能な置換基を示し、 R^1 及び Y は前記と同じ) で表わされる化合物の製造方法。

manufacturing method . of compound which is displayed with (In Formula, R^{10} degradable to show substituent with in-vivo , as for R^{10} and Y same as description above)

【請求項 6】

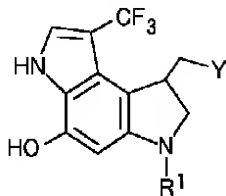
[Claim 6]

下記一般式(1a)

Below-mentioned General Formula (1 a)

【化 49】

[Chemical Formula 49]

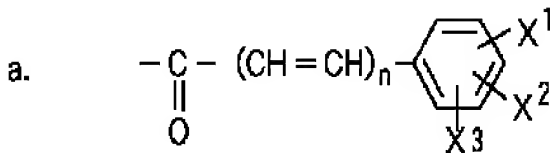


(1 a)

(式中、R¹ は α-アミノ酸残基または、)(In Formula, as for R^¹; α-amino acid residue or,)

【化 50】

[Chemical Formula 50]

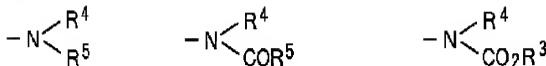


(X¹, X², X³ は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³ は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³ (R³ は前記と同じ)、CH O、NO₂、)

(As for X^¹, X^², X^³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR^³ (As for R^³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C_{₁-C_₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR^³ (As for R^³ same as description above), CHO, NO_₂,)}

【化 51】

[Chemical Formula 51]

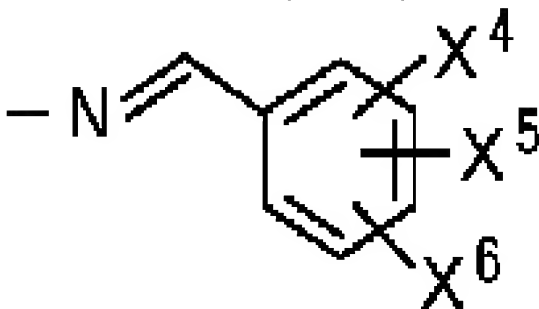


(R³ は前記と同じであり、R⁴ 及び R⁵ は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)、

(As for R^³ being same as description above, as for R^⁴ and R^⁵ becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the C_{₁-C_₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched.)}

【化 52】

[Chemical Formula 52]

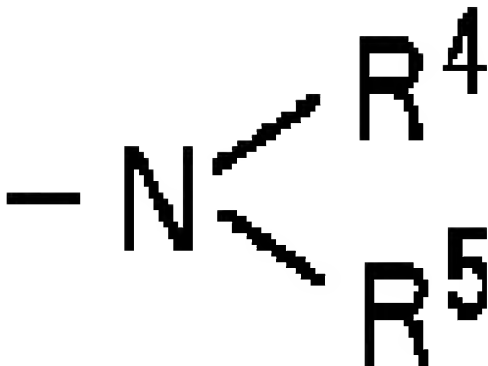


(X^4 , X^5 , X^6 は互に独立して水素原子、 OR^3 (R^3 は前記と同じ)、または)

(As for $X^{⁴}$, $X^{⁵}$, $X^{⁶}$ becoming independent mutually, hydrogen atom, $OR^{³}$ (As for $R^{³}$ same as description above), or)

【化 53】

[Chemical Formula 53]

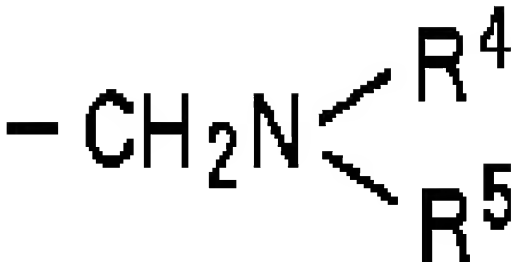


(ここで R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

(Here as for R⁴, R⁵ same as description above)

【化 54】

[Chemical Formula 54]



(R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

(As for R⁴, R⁵ same as description above)

【化 55】

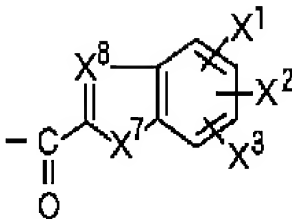
[Chemical Formula 55]

(R⁴、R⁵は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)。(As for R⁴, R⁵ same as description above) n shows 0 - 2.)

【化 56】

[Chemical Formula 56]

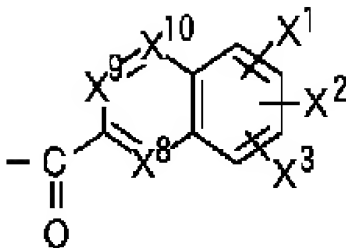
b.

(X¹、X² 及び X³ は前記と同じであり、X⁷ は O,S または NH を示し、X⁸ は CH または N を示す)。(As for X¹, X² and X³ being same as description above, as for X⁷ it shows O, S or NH, X⁸ shows the CH or N.)

【化 57】

[Chemical Formula 57]

c.



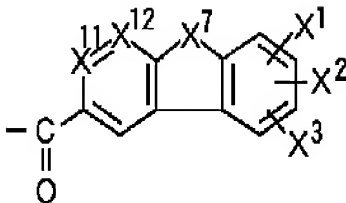
(X¹, X², X³ 及び X⁸ は前記と同じであり、X⁹ 及び X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁸ being same as description above, as for X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 58】

[Chemical Formula 58]

d.



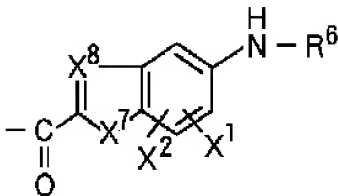
(X¹, X², X³ 及び X⁷ は前記と同じであり、X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁷ being same as description above, as for X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 59】

[Chemical Formula 59]

e.



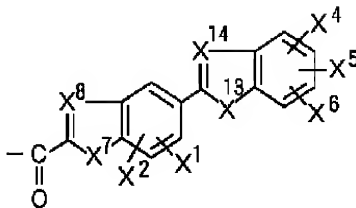
(X¹, X², X⁷及びX⁸は前記と同じであり、R⁶は式a,b,cまたはdを示す)。

(As for X¹, X², X⁷ and X⁸ being same as description above, as for R⁶ it shows type a, b, c or d.)

【化 60】

[Chemical Formula 60]

f.



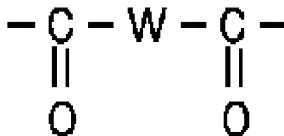
(X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷及びX⁸は前記と同じであり、X¹³はO,SまたはNHを示し、X¹⁴はCHまたはNを示す)

(As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ and X⁸ being same as description above, as for X¹³ it shows O, S or NH, X¹⁴ shows the CH or N.)

【化 61】

[Chemical Formula 61]

g.

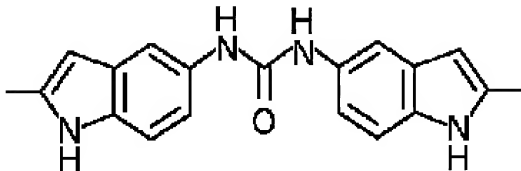


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n$ または)

(As for W , $-(CH_{2/m})_{_m-}$, $-(CH_{2/2})_{_m-Z-(CH_{2/n})_{_n-}$ or)

【化 62】

[Chemical Formula 62]



を示す。

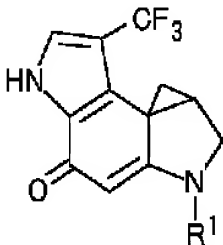
It shows.

ここで Z は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 であるを、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされる化合物を塩基存在下で閉環することを特徴とする下記一般式(2)

Z shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16.) Y shows halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group.) With compound which is displayed under base existing ring closing the below-mentioned General Formula which designates that it does as feature (2)

【化 63】

[Chemical Formula 63]



(2)

(式中、R¹ は前記と同じ)で表わされる化合物の製造方法。

manufacturing method of compound which is displayed with (In Formula, as for R¹ same as description above)

【請求項 7】

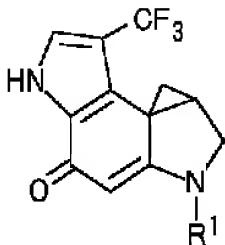
[Claim 7]

下記一般式(2)

Below-mentioned General Formula (2)

【化 64】

[Chemical Formula 64]

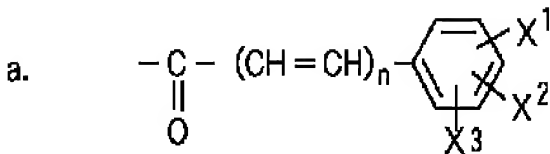


(2)

(式中、R¹はα-アミノ/酸残基または、)(In Formula, as for R^¹; α-amino acid residue or,)

【化 65】

[Chemical Formula 65]

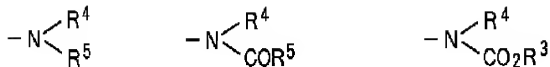


(X¹, X², X³は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁-C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³(R³は前記と同じ)、CH₃O、NO₂、)

(As for X^¹, X^², X^³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR^³ (As for R^³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C^{₁-C^₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR^³ (As for R^³ same as description above), CHO, NO^₂,)}

【化 66】

[Chemical Formula 66]



(R¹は前記と同じであり、R⁴及び R⁵は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖また

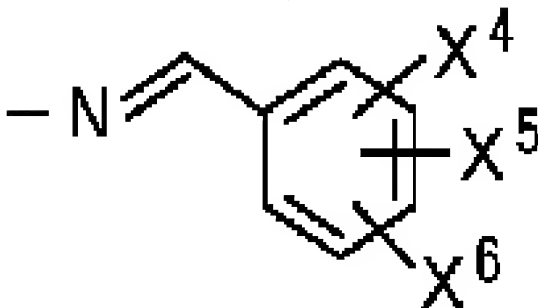
(As for R^³ being same as description above, as for R^⁴ and R^⁵ becoming

は分枝状の C_1-C_6 の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)。

independent mutually, it shows lower alkyl group , optionally substitutable aryl group of the C_{1-6} of hydrogen atom , optionally substitutable straight or branched .)

【化 67】

[Chemical Formula 67]

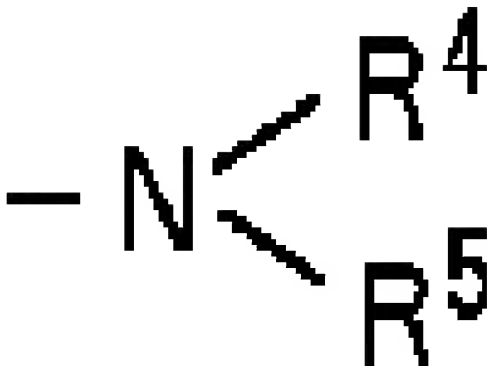


(X^4 、 X^5 、 X^6 は互に独立して水素原子、 OR^3 (R^3 は前記と同じ)、または)

(As for X^{4-6} , X^{4-6} becoming independent mutually, hydrogen atom , OR^3 (As for R^3 same as description above), or)

【化 68】

[Chemical Formula 68]

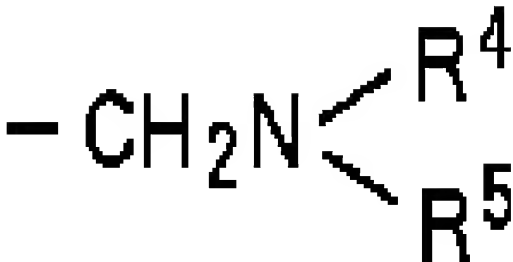


(ここで R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(Here as for $\text{R}^{<\sup>4</sup>}$, $\text{R}^{<\sup>5</sup>}$ same as description above)

【化 69】

[Chemical Formula 69]



(R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(As for $\text{R}^{<\sup>4</sup>}$, $\text{R}^{<\sup>5</sup>}$ same as description above)

【化 70】

[Chemical Formula 70]

(R⁴、R⁵は前記と同じ)、n は 0~2 を示す。(As for R⁴, R⁵ same as description above) n shows 0 - 2.

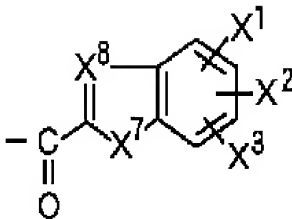
)

)

【化 71】

[Chemical Formula 71]

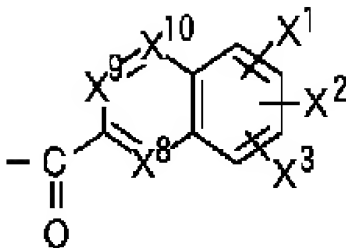
b.

(X¹、X² 及び X³ は前記と同じであり、X⁷ は O,S または NH を示し、X⁸ は CH または N を示す)。(As for X¹, X² and X³ being same as description above, as for X⁷ it shows O, S or NH, X⁸ shows the CH or N.)

【化 72】

[Chemical Formula 72]

c.



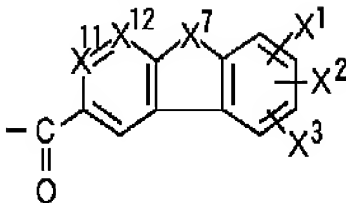
(X¹, X², X³ 及び X⁸ は前記と同じであり、X⁹ 及び X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁸ being same as description above, as for X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 73】

[Chemical Formula 73]

d.



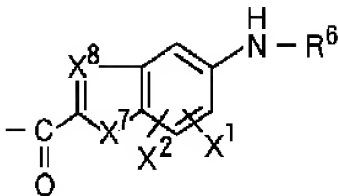
(X¹, X², X³ 及び X⁷ は前記と同じであり、X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す)。

(As for X¹, X², X³ and X⁷ being same as description above, as for X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【化 74】

[Chemical Formula 74]

e.



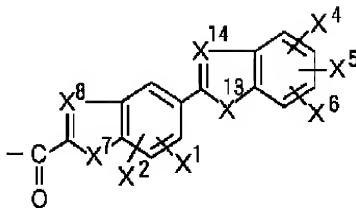
(X¹, X², X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、R⁶ は式 a, b, c または d を示す)。

(As for X¹, X², X⁷ and X⁸ being same as description above, as for R⁶ it shows type a, b, c or d.)

【化 75】

[Chemical Formula 75]

f.



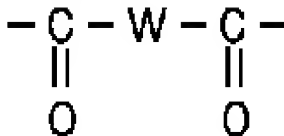
(X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、X¹³ は O, S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す)

(As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ and X⁸ being same as description above, as for X¹³ it shows O, S or NH, X¹⁴ shows the CH or N.)

【化 76】

[Chemical Formula 76]

g.

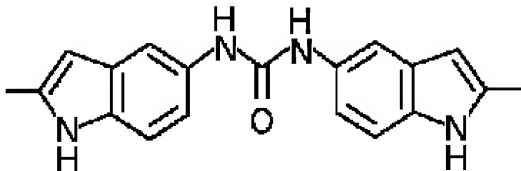


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n$ または)

(As for W , $-(CH_{₂})_m$, $-(CH_{₂})_m-Z-(CH_{₂})_n$ or)

【化 77】

[Chemical Formula 77]



を示す。

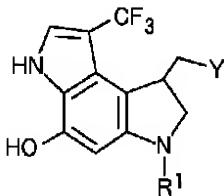
It shows.

ここで Z は S, O, NH を示し、 m 及び n は互に独立して 0~16 (である)を示す)で表される化合物を酸で処理することの特徴とする下記一般式(1a)

Z shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16.) It shows.) With below-mentioned General Formula which designates that compound which is displayed is treated with acid as feature (1 a)

【化 78】

[Chemical Formula 78]



(1 a)

(式中、 R^1 は前記と同じであり、 Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す)で表わされる化合物の製造方法。

manufacturing method . of compound which is displayed with (In Formula, as for $R^{¹}$ being same as description above, asfor Y it shows halogen atom , allene sulfonyloxy group , lower alkane sulfonyloxy group , haloalkane sulfonyloxy group or azido group .)

Specification

【発明の詳細な説明】

[Description of the Invention]

【0001】

【0001】

【産業上の利用分野】

[Field of Industrial Application]

本発明は抗菌、抗腫瘍活性を有する新規 8-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール誘導体及び 7-トリフルオロメチル-1,2,8,8a-テトラヒドロピロロ[3,2-c]ピロロ[3,2-c]インドール-4(5H)-オン誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来技術】

抗菌活性、抗腫瘍活性を有する抗生物質として CC-1065 が「ジャーナルオブ アンチバイオティクス(J.Antibiotics)」J31 巻, 1211 頁(1978)、同 34 巻, 1119 頁(1981)、USP4169888 号に、また類似の構造を有するデュオカルマイシン A 及びその類縁体が WO87/06265 号、EP0318056 号、「ジャーナル オブ アンチバイオティクス」J42 巻, 1229 頁(1989 年)、特開 4-99774 号に開示されている。

【0003】

さらに CC-1065 の誘導体が特開昭 60-193989 号、特表平 2-502005 号に、またデュオカルマイシン類の誘導体が特開平 3-72877 号、特開平 3-128379 号、EP0354583 号、EP0406749 号に開示されている。

これらはいずれも天然物の基本骨格をそのまま利用しているか、天然物からの化学修飾から誘導されたものである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

癌の治療法として外科的切除法、X 線による放射線療法、及び化学療法剤による薬物療法等が臨床で用いられている。

これらのうちで化学療法剤による薬物療法は、体の各部位に広がった癌や末期癌に対して唯一の治療法である。

本来、患者の負担が最も少ないと思われるこの薬物療法が実際は強い副作用のため、患者に対してひどい苦痛を与えている。

また、化学療法剤のうちで細胞増殖の速い白血病に対しては有効性を示すものの、増殖の遅い固形腫瘍に対して有効性が低いものが多い。

this invention novel 8-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo {3 and 2 -e } indole derivative which possesses antimicrobial , antineoplastic activity and 7 -trifluoromethyl -1, 2, 8, 8a -[tetrahydroshikurotopura] {c } pyrrolo {3 and 2 -e } indole -4 (5 H) -on derivative , regards optical isomer and those pharmacologically acceptable salt .

【0002】

【Prior Art】

CC-1065 "journal of [anchibaioitikkusu] (Journal of Antibiotics (0021 - 8820) ics)" Vol.31 , 1211page (1978), same Vol.34 , 1119page (1981), in United States Patent 4169888 number, the [deyuokarumaishin] A and its analog which in addition possess similar structure the WO 87/06265 number and EP 0318056 number, "Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions [anchibaioitikkusu] " Vol.42 , 1229page (1989) , is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hci 4- 99774 number as antibiotic which possesses antibiotic activity , antineoplastic activity .

【0003】

Furthermore derivative of CC-1065 in Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-193989 number and Japanese Publication of International Patent Application 2- 502005 number, in addition derivative of [deyuokarumaishin] is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hci 3- 72877 number, Japan Unexamined Patent Publication Hci 3- 128379 number, EP 0354583 number and EP 0406749 number.

These in each case whether it utilizes basic backbone of natural product thatway, are something which was induced from chemical modification from natural product .

【0004】

【Problems to be Solved by the Invention】

With surgical ablation , x-ray radiation therapeutic method , and with chemotherapy drug psychopharmacologic treatment etc are used with clinic as treatment method of cancer .

Among these psychopharmacologic treatment is treatment method of only one with chemotherapy drug vis-a-vis cancer and end stage cancer which spread to each site of the body.

Originally, this psychopharmacologic treatment which is thought that burden of patient is least, really because of strong side effect , has given terrible pain vis-a-vis patient .

In addition, although effectiveness is shown vis-a-vis leukemia where the cell growth is fast among chemotherapy drug , those where effectiveness is low vis-a-vis solid tumor whose multiplication is slow are many.

このような理由で化学療法剤による癌治療は必ずしも第一選択的に行なわれてはいない。

【0005】

本発明者らはこのような化学療法剤の現状を踏まえ、癌細胞に対して選択性が高く固形腫瘍に対しても有効でしかも低毒性な化合物の探索に取り組んだ。

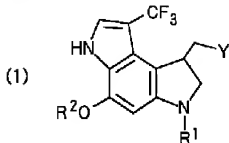
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは下記一般式(1)または(2)

【0007】

【化 79】

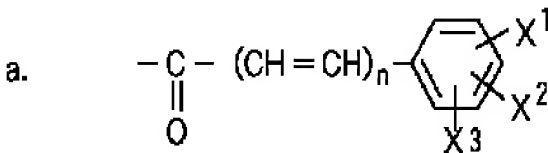


【0008】

(式中、R¹はα-アミノ酸残基または、)

【0009】

【化 80】



【0010】

(X¹、X²、X³は互に独立して水素原子、OH、OR³(R³は直鎖または分枝状の置換されていてもよいC₁-C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR⁴(R⁴は前記と同じ)、CH

In reason a this way with chemotherapy drug , cancer therapy it is not alwaysdone first choice .

【0005】

these inventors on basis of present state of chemotherapy drug a this way,vis-a-vis cancer cell selectivity being effective vis-a-vis solid tumor highly, furthermore low toxicity tackled search of compound .

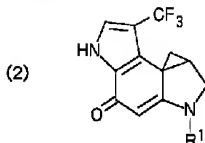
【0006】

【Means to Solve the Problems】

As for these inventors below-mentioned General Formula (1) or (2) 2)

【0007】

【Chemical Formula 79】



【0008】

(In Formula, as for R¹;al -amino acid residue or,)

【0009】

【Chemical Formula 80】

【0010】

(As for X¹, X², X³becoming independent mutually, hydrogen atom , OH, OR³(As for R³ lower alkyl group , optionally substitutable aryl group of optionally substitutable

O, NO₂,)

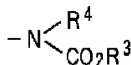
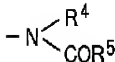
C_¹~C_⁶ of straight or branched),
the OCOR_³ (As for R_³ same as
description above), CHO, NO_²,)

【0011】

【0011】

【化 81】

【Chemical Formula 81】



【0012】

【0012】

(R³ は前記と同じであり、R⁴ 及び R⁵ は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す)

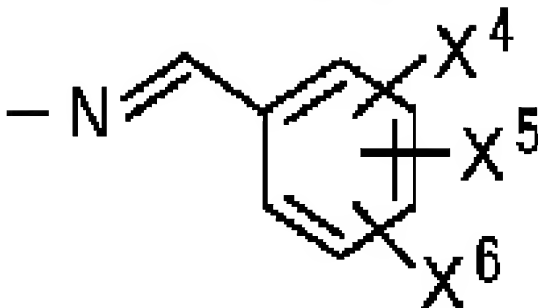
(As for R_³ being same as description above, as for R_⁴ and R_⁵ becoming independent mutually, it shows lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of the C_¹~C_⁶ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched.)

【0013】

【0013】

【化 82】

【Chemical Formula 82】



【0014】

【0014】

(X⁴, X⁵, X⁶ は互に独立して水素原子、OR³(R³ は前記と同じ)または)

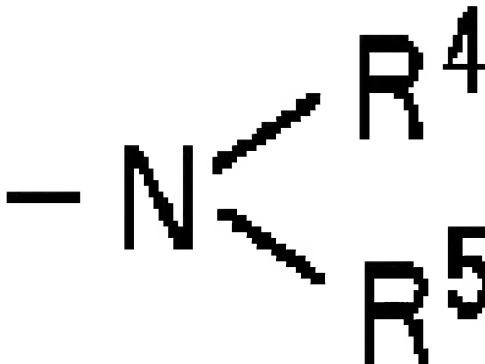
(As for X_⁴, X_⁵, X_⁶ becoming independent mutually, hydrogen atom, OR_³ (As for R_³ same as description above) or)

【0015】

【0015】

【化 83】

[Chemical Formula 83]



【0016】

(ここで R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

【0016】

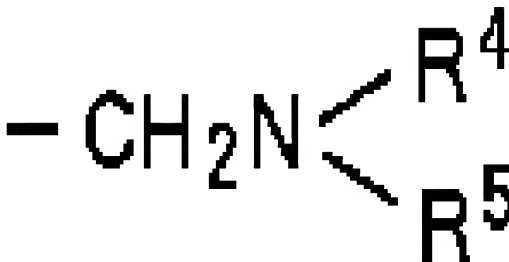
(Here as for R⁴, R⁵ same as description above)

【0017】

【化 84】

【0017】

[Chemical Formula 84]



【0018】

(R⁴、R⁵は前記と同じ)。

【0019】

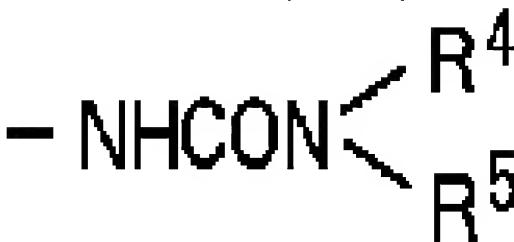
【化 85】

[0018]

(As for R⁴, R⁵ same as description above)

[0019]

[Chemical Formula 85]



【0020】

(R⁴、R⁵は前記と同じ)、n は 0~2 を示す)。

【0021】

【化 86】

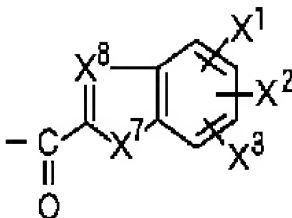
[0020]

(As for R⁴, R⁵ same as description above) n shows 0 - 2.)

[0021]

[Chemical Formula 86]

b.



【0022】

(X¹, X² 及び X³ は前記と同じであり、X⁷ は O,S または NH を示し、X⁸ は CH または N を示す)。

[0022]

(As for X¹, X² and X³ being same as description above, asfor X⁷ it shows O, S or NH, X⁸ shows the CH or N.)

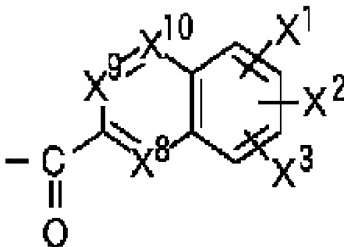
【0023】

【化 87】

[0023]

[Chemical Formula 87]

c.



【0024】

(X¹, X², X³ 及び X⁸ は前記と同じであり、X⁹ 及び X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す)。

[0024]

(As for X¹, X², X³ and X⁸ being same as description above, asfor X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, it shows CH or N.)

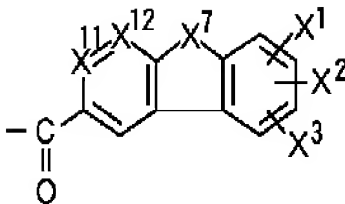
【0025】

【化 88】

[0025]

[Chemical Formula 88]

d.



【0026】

(X¹, X² 及び X³ は前記と同じであり、X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す)、

【0027】

【化 89】

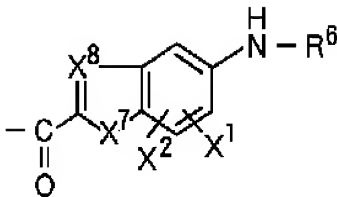
【0026】

(As for X^¹, X^² and X^³ being same as description above, asfor X^{¹¹} and X^{¹²} becoming independent mutually, it shows CH or N.)

【0027】

[Chemical Formula 89]

e.



【0028】

(X¹, X², X⁷ 及び X⁸ は前記と同じであり、R⁶ は式 a, b, c または d を示す)、

【0029】

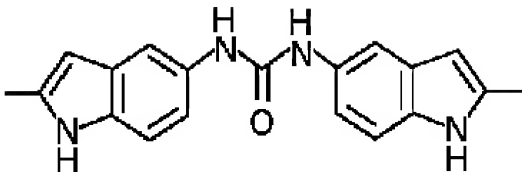
【化 90】

【0028】

(As for X^¹, X^², X^⁷ and X^⁸ being same as description above, asfor R^⁶ it shows type a, b, c or d.)

【0029】

[Chemical Formula 90]



【0034】

を示す。

ここで Z は S, O, NH を示し、m 及び n は互に独立して 0~16 (である) を、R¹ は水素原子、水酸基の保護基、または生体内で分解可能な置換基を、Y はハロゲン原子、アレンスルホニルオキシ基、低級アルカンスルホニルオキシ基、ハロアルカンスルホニルオキシ基またはアジド基を示す) で表わされるトリフルオロメチルピロインドール誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理上と許容される塩が優れた抗菌作用及び抗腫瘍作用を有し、しかも癌細胞に対する選択性が高く低毒性であることを見出した。

【0035】

ここで、α-アミノ酸残基としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、リジン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリン、ヒドロキシプロリン等の残基が挙げられる。

【0036】

アミノ基の保護基とはメキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の炭素数 2~7 の直鎖状または分枝状低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ基、2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエトキシカルボニル基等のハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基等の置換または無置換アルキルオキシカルボニル基を意味する。

水酸基の保護基とはメチル基、エチル基等の C₁~C₄ の低級アルキル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、ベン

【0034】

It shows.

Z shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16.) As for R¹ ² degradable substituent, as for Y halogen atom, allene sulfonyloxy group, lower alkane sulfonyloxy group, haloalkane sulfonyloxy group or azido group is shown with protecting group, or in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group.) With it possessed optical isomer of trifluoromethyl pyrrole indole derivative, which is displayed and the antibacterial action and antineoplastic activity where those pharmacologically acceptable salt are superior, furthermore the selectivity for cancer cell to be high discovered fact that it is a low toxicity.

【0035】

Here, you can list glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine, cysteine, methionine, aspartic acid, glutamic acid, asparagine, glutamine, lysine, arginine, phenylalanine, tyrosine, histidine, tryptophan, proline, hydroxyproline or other residue as the α-amino acid residue.

【0036】

protecting group of amino group straight chain or branched lower alkoxy carbonyl amino acid basis of methoxycarbonyl group, ethoxy carbonyl group, isopropoxy carbonyl group, t-butoxycarbonyl group jp11 basis or other carbon number 2~7, 2, 2 and 2 - [torikuroetokishikarubonirukishi] basis, 2, 2 and 2 - trichloro - 1, 1 - dimethyl ethoxy carbonyl group or other haloalkoxy carbonyl group, [benjiruokishikaruboniru] basis, 4 - [metokishibenjiruokishikaruboniru] basis or other substituted or unsubstituted aralkyloxy carbonyl group is meant.

protecting group of hydroxy group lower alkyl group, benzyl group, 4 - methoxy benzyl group, 2, 4 - dimethoxy benzyl group, benzhydryl basis and trityl group or other substituted

ツヒドリル基、トリテル基等の置換または無置換のアラルキル基等を意味する。

また、生体内で分解可能な置換基とは低級アルカノイル基、アリロイル基、低級アルコキシカルボニル基、置換又は無置換のアリアルオキシカルボニル基、 α -アミノ酸アシル残基、置換されていてもよいカルバモイル基、例えば、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-アリールカルバモイル基、ピロリジノカルボニル基または3-(ジメチルアミノ)ピロリジノカルボニル基等の置換されていてもよいピロリジノカルボニル基、4-(ジメチルアミノ)ペリジノカルボニル基または(4-ビペリジノ)ペリジノカルボニル基等の置換されていてもよいビペリジノカルボニル基、(4-メチル-1-ビペラジニル)カルボニル基、[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-ビペラジニル]カルボニル基、[4-(2-(ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニル)カルボニル基、または[4-[2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル]-1-ビペラジニル]カルボニル基等の置換されていてもよい1-ビペラジニルカルボニル基または置換されていてもよい1-モルホリノカルボニル基、アリールまたはアルキルで置換されたシリル基等を意味し、生体内で分解して水酸基を与える置換基を示す。

[0037]

本発明によれば、上記一般式(1)または(2)で表わされる化合物は、例えば以下に述べる方法によって製造することができる。

[0038]

即ち、下記一般式(3a)

[0039]

【化 93】

or unsubstituted aralkyl group etc of methyl group , ethyl group or other C₁₋₄-C₄₋₈ are meant.

2 - (hydroxyethyl) - 1 - piperazinyl] carbonyl group , or it means silyl group etc which [4 - [2 - (dimethylamino) ethoxy] ethyl] - 1 - piperazinyl] carbonyl group or other optionally substitutable 1 - piperazinyl carbonyl group or is substituted with optionally substitutable 1 - morpholino carbonyl group , aryl or alkyl jp11 , disassembles with in-vivo and it shows substituent which gives hydroxy group . 4 - In addition, with in-vivo degradable substituent lower alkanoyl group , ants Roy jp11 basis and lower alkoxy carbonyl amino acid basis, substituted or unsubstituted aryloxy carbonyl group , al -amino acid acyl residue , optionally substitutable carbamoyl group , for example N - lower alkyl carbamoyl group , N, N - di lower alkyl carbamoyl group , N - aryl carbamoyl group , pyrrolidino carbonyl group or 3 - (dimethylamino) pyrrolidino carbonyl group or other optionally substitutable pyrrolidino carbonyl group , 4 - (dimethylamino) piperidinocarbonyl basis or (4 - piperidino piperidino) carbonyl group or other optionally substitutable piperidinocarbonyl basis, (4 - methyl - 1 - piperazinyl) carbonyl group , [4 - [2 - (dimethylamino) ethyl] - 1 - piperazinyl] carbonyl group ,

[0037]

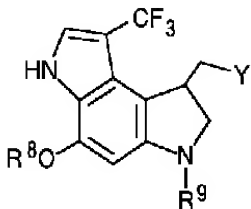
According to this invention , above-mentioned General Formula (1) or (2) 2) with it can produce compound which is displayed, with method which is expressed below for example .

[0038]

Namely, below-mentioned General Formula (3 a)

[0039]

[Chemical Formula 93]



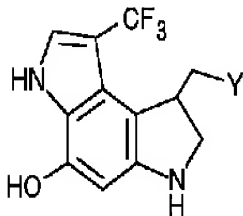
(3 a)

【0040】

(式中、Y は前記と同じであり、R⁸ は水素原子または水酸基の保護基を、R⁹ はアミノ基の保護基を示す)で表わされる化合物を脱保護して下記一般式(3b)

【0041】

【化 94】



(3 b)

【0042】

(式中、Y は前記と同じ)またはその塩に変換する。

この脱保護反応は従来する方法例えば「プロテクトィブグループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)」第2版、145~162 頁及び 315~348 頁(1990 年)に記載の方法で実施することができる。

【0040】

deprotection doing compound which is displayed with (In Formula, as for Y being same as description above, as for R⁸ protecting group of hydrogen atom or hydroxy group, as for R⁹ it shows protecting group of amino group.) the below-mentioned General Formula (3 b)

【0041】

[Chemical Formula 94]

【0042】

It converts to (In Formula, as for Y same as description above) or its salt.

conventional method for example " [puretektubigunrupusu] inorganic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (protective groups in Organic Synthesis)" it can execute this deprotection reaction with 2 nd edition , 145~162page and method which is stated in 315 - 348 page (1990).

【0043】

例えば、R⁹がt-ブトキシカルボニル基でR⁸がベンジル基の場合、三臭化ホウ素を含む塩化メチレン溶液中-78 deg Cから30 deg Cで10分から2時間反応させた後、溶媒を留去するだけで一般式(3b)で表わされる化合物が塩として得られる。

【0044】

次いで上記一般式(3b)で表わされる化合物またはその塩と、下記一般式(5a)

R¹-V (5a)

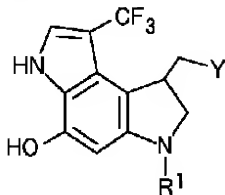
(式中、R¹は前記と同じであり、Vはハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基等の反応性残基またはOR¹を示す)で表わされるカルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステル、カルボン酸の混合または対称酸無水物とを反応させるか、下記一般式(5b)

R¹-OH (5b)

(R¹は前記と同じ)で表わされるカルボン酸とをジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)あるいは3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)等の縮合剤を用いて縮合させることにより、下記一般式(1a)

【0045】

【化95】



【0046】

(式中、R¹及びYは前記と同じ)で表わされる化合物を製造することができる。

【0043】

for example R⁹ being t-butoxycarbonyl group jp11 basis, when R⁸ is benzyl group, from the methylene chloride solution medium- 78deg C which includes boron tribromide from 10 min 2 hours reactions later, solvent just is removed compound which is displayed with General Formula (3 b) is acquired with 30 deg C as salt.

【0044】

compound or its salt and below-mentioned General Formula which are displayed next with above-mentioned General Formula (3 b) (5 a)

R<sup>1</sup>-V (5 a)

It reacts mixture or symmetric acid anhydride of active ester, carboxylic acid of imidazo lyd, carboxylic acid of the halide, carboxylic acid of carboxylic acid which is displayed with (In Formula, as for R¹ being same as description above, as for V it shows halogen atom, 1- imidazolyl group, 4- nitro phenoxy group, succinimide yloxy basic or other reactivity residue or OR¹) or, the below-mentioned General Formula (5 b)

R<sup>1</sup>-OH (5 b)

By condensing carboxylic acid which is displayed with (As for R¹ same as description above) dicyclohexyl carbodiimide (DCC) or 3-ethyl -1- making use of (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate (EDCI) or other condensing agent, below-mentioned General Formula (1 a)

【0045】

【Chemical Formula 95】

(1 a)

【0046】

compound which is displayed with (In Formula, as for R¹ and Y same as description above) can be

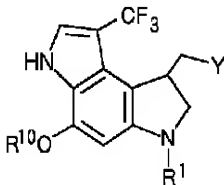
この縮合反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下または非存在下で塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中であるいはそれらの混合溶媒中で-20-50 deg Cで30分から48時間処理することにより容易に実施することができる。

【0047】

また、上記一般式(1a)で表わされた化合物は低級アルカノイルクロライド、アリロイルクロライド、低級アルコキシカルボニルクロライド、アリールオキシカルボニルクロライド、 α -アミノ酸の酸クロライド、置換されていても良いカルバモイルクロライド、あるいはそれらの活性エステルと処理することにより下記一般式(1b)

【0048】

【化 96】



(1b)

【0049】

(R¹ 及び Y は前記と同じであり、式中、R¹⁰ は生体内で分解可能な置換基を示す)で表わされるプロドラッグに導くことができる。

この反応は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下または非存在下で不活性溶媒中、-20-100 deg C、好ましくは 0-50 deg C で実施される。

【0050】

produced.

It can execute this condensation reaction easily under existing of triethylamine, diisopropyl ethylamine, pyridine, dimethylamino pyridine or other organic base, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or other inorganic base or under absence in methylene chloride, toluene, acetonitrile, N, N- dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran or other solvent or in mixed solvent of those - by 30 min to 4 8-hour treating with 20 - 50 deg C.

【0047】

In addition, as for compound which is displayed with the above-mentioned General Formula (1 a) lower alkanoyl chloride, allyl chloride, lower alkoxy carbonyl amino acid chloride, aryloxy carbonyl chloride group, α -amino acid chloride, optionally substitutable carbamoyl chloride, or those active ester by treating below-mentioned General Formula (1 b)

【0048】

【Chemical Formula 96】

【0049】

It is possible to lead to prodrug which is displayed with (As for R¹ and Y being same as description above, in Formula, R¹⁰ degradable shows substituent with in-vivo.).

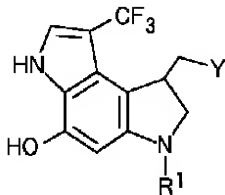
this reaction, under existing of triethylamine, diisopropyl ethylamine, pyridine, dimethylamino pyridine or other organic base, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or other inorganic base or under absence in the inert solvent, - is executed with 20 - 100 deg C, preferably 0-50deg C.

【0050】

さらに、下記一般式(1a)

【0051】

【化 97】



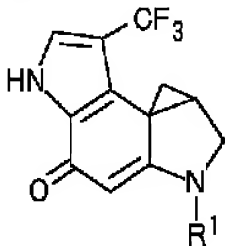
(1 a)

【0052】

(式中、R¹ 及び Y は前記と同じ)で表わされる化合物を塩基存在下で閉環すると、下記一般式(2)

【0053】

【化 98】



(2)

【0054】

(式中、R¹ は前記と同じ)で表わされる化合物に導くことができる。

この反応は、上記一般式(1a)の化合物を 1~10 当量モル、好ましくは 1~5 当量モルのジアザビシクロ塩基、トリエチルアミン等の有機塩基、あ

Furthermore, below-mentioned General Formula (1 a)

[0051]

[Chemical Formula 97]

[0052]

When compound which is displayed with (In Formula, as for R¹ and Y same as description above) ring closing is done under base existing, below-mentioned General Formula (2)

[0053]

[Chemical Formula 98]

[0054]

It is possible to lead to compound which is displayed with (In Formula, as for R¹ same as description above).

this reaction diazabicyclo base, triethylamine or other organic base, of 1 - 10 equivalent mole, preferably 1~5equivalent mole or under sodium hydroxide, sodium hydride, potassium

るいは水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基存在下で、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中あるいはそれらの混合溶媒中、-78-100 deg C、好ましくは 0-50 deg C で 10 分から 24 時間、好ましくは 20 分から 5 時間作用させることにより実施できる。

また、上記一般式(2)で表わされる化合物を酸で処理することにより、上記一般式(1a)で表わされる化合物に変換することができる。

上記酸としては、塩化水素、臭化水素、塩酸、臭化水素酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、アジ化水素酸等を挙げることができる。

この反応は酢酸エチル、塩化メチレン、アルコール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、-20 deg C から溶媒の沸点までの温度、好ましくは 0-50 deg C の温度で好適に進行する。

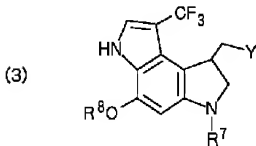
この反応には過剰の酸を用いることが反応時間の短縮の点で望ましい。

[0055]

本発明の出発物質となる下記一般式(3)、及び(4)

[0056]

[化 99]



[0057]

(式中、Y は前記と同じであり、R⁷ は水素原子またはアミノ基の保護基を、R⁸ は水素原子または水酸基の保護基を示す)で表わされる化合物も、本発明の重要中間体であり、以下の方法で製造される。

[0058]

carbonate or other inorganic base existing, can execute compound of above-mentioned General Formula (1 a) in dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, methylene chloride or other inert solvent or in mixed solvent of those, - with 78 - 100 deg C, preferably 0-50deg C from 10 min 24 hours, 5 hours by operating from preferably 20 amount.

In addition, it can convert to compound which is displayed with the above-mentioned General Formula (1 a) by treating compound which is displayed with above-mentioned General Formula (2) with acid.

As above-mentioned acid, hydrogen chloride, hydrogen bromide, hydrochloric acid, hydrobromic acid, toluene sulfonic acid, benzenesulfonic acid, methane sulfonic acid, silver trifluoromethane sulfonate jp11 Hong acid, azidization hydrogen acid etc can be listed.

In ethylacetate, methylene chloride, alcohol, acetonitrile, dimethylformamide or other inert solvent, - from 20 deg C it advances this reaction ideally with temperature of temperature, preferably 0-50deg C to boiling point of solvent.

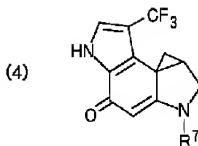
In this reaction it is desirable in point of shortening reaction time to use acid of excess.

[0055]

Below-mentioned general formula which becomes starting substance of this invention (3), and (4)

[0056]

[Chemical Formula 99]



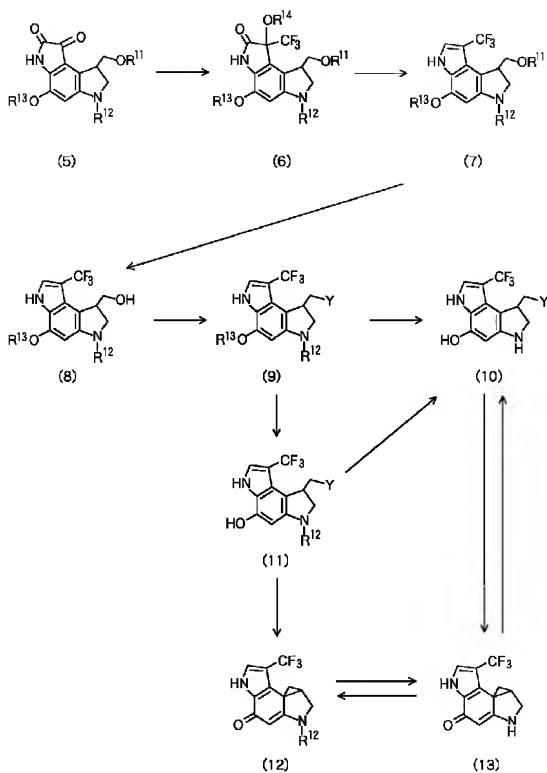
[0057]

Also compound which is displayed with (In Formula, as for Y being same as description above, as for R⁷ protecting group of hydrogen atom or amino group, as for R⁸ it shows protecting group of hydrogen atom or hydroxy group.), with important intermediate of this invention, is produced with method below.

[0058]

【化 100】

[Chemical Formula 100]



【0059】

(式中、Y は前記と同じであり、R¹¹ は水酸基の保護基を、R¹² はアミノ基の保護基を、R¹³ は水素原子または水酸基の保護基を、R¹⁴ は水素原子または-Si(R¹⁵)(R¹⁵)は同一もしくは異なる C₁-C₄ の低級アルキル基またはフェニル基を示す)

上記一般式(5)で表わされる化合物の光学活性体を用いれば、一般式(1)または(2)で表わされる化合物の光学活性体が製造される。

ここで一般式(5)で表わされる化合物の光学活性体は、例えばバイオオーガニック・アンド・メディカル・ケミストリー・レターズ、2 巻、755 ページ、1992 年記載の方法に準じ、ジアステレオマーとしてから光学分割することで製造することができる。

また上記一般式(8)で表わされるアルコール誘導体を光学活性カルボン酸とのジアステレオエステルとしたのち、分割して光学活性体製造の中間体として利用することもできる。

一般式(1)または(2)で表わされる化合物は、単独または1種以上の製剤上許容される補助剤とともに抗痙、抗腫瘍組成物として用いることができる。

【0060】

例えば一般式(1)または(2)で表わされる化合物、もしくはその塩を生理食塩水やグルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液に溶解して注射剤とし、適当な医薬組成物とする。

または一般式(1)または(2)で表わされる化合物の塩を常法により凍結乾燥し、これに塩化ナトリウム等を加えることによって粉末注射剤とする。

本医薬組成物は必要に応じて製剤分野で周知の添加剤、例えば製剤上許容される塩等を含むことができる。

望まれる場合、これらは動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与等も可能である。

【0061】

【0059】

(In Formula, as for Y being same as description above, asfor R¹¹ protecting group of hydroxy group , as for R¹² protecting group of amino group , as for R¹³ protecting group of hydrogen atom or hydroxy group , asfor R¹⁴ hydrogen atom or -Si (As for R¹⁵ lower alkyl group or phenyl group phenyl group of same or different C₁-C₄).)

If optical isomer of compound which is displayed with above-mentioned general formula (5) is used, General Formula (1) or (2) 2) with optical isomer of compound which is displayed is produced.

After as for optical isomer of compound which here is displayed with the general formula (5), for example Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters and "medicinal *Chemistry Letters (0366 - 7022, CMLTAG) ", according to method which is stated in Vol. 2 , 755page , 1992 , as diastereomer it can produce by fact that optical resolution itdoes.

In addition after making diastereo ester of optical activity carboxylic acid , dividing alcohol derivative which is displayed with above-mentioned General Formula (8), as intermediate of optical isomer production it is possible also to utilize.

General Formula (1) or (2) 2) with you can use compound which isdisplayed, or with acceptable auxiliary agent on formulation of one kind or more as antimicrobial , anticoplasty composition with alone .

【0060】

for example General Formula (1) or (2) 2) with melting compound , or its salt which aredisplayed in physiological saline and glucose , mannitol , lactose or other aqueous solution , it makes injectable , makes the suitable pharmaceutical composition .

Or General Formula (1) or (2) 2) with lyophilizing it does salt of the compound which is displayed with conventional method , it makes powder injectable by thefact that sodium chloride etc is added to this.

This pharmaceutical composition can contain acceptable salt etc on widely known additive , for example formulation with formulation field according to need.

When it is desired, these intraarterial dosage and intraperitoneal administration , chest cavity dosage etc arepossible.

【0061】

また、経口剤として錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、アンプル剤等とすることも可能であり、これらは製剤分野で周知の医薬補助剤を用いて製造できる。

投与量は患者の年齢、症状等により異なるが人を含む哺乳動物に対して 0.00001~100mg/kg/日である。

投与は例えば 1 日 1 回または数回に分けて、または間欠的に 1 週間に 1~4 回、2~4 週間に 1 回投与する。

【0062】

【実施例】

以下に実施例をもって本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。

【0063】

【実施例 1】

【0064】

【化 101】

In addition, also being possible to make tablets , capsules , powder agent , granule , ampoule agent etc, as oral drug it can produce these with formulation field making use of widely known pharmaceutical auxiliary agent .

dose is 0.00001 - 100 mg/kg/day vis-a-vis mammal to which the different includes person due to age , disease etc of patient .

Dividing into for example 1 day one time or several times , or one time it prescribes dosage to 1 - 4 times , 2~4 weeks in intermittently 1 week .

【0062】

[Working Example (s)]

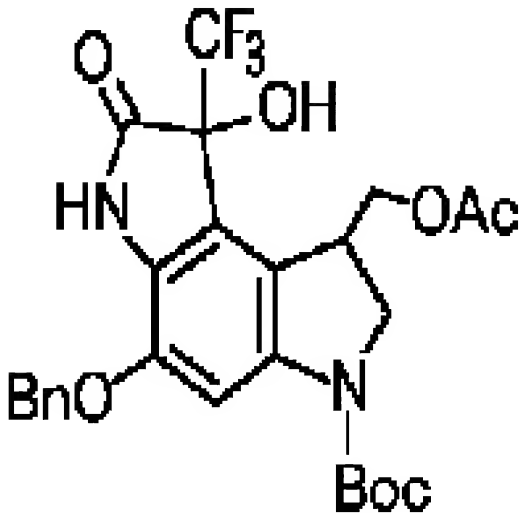
this invention is explained in detail below with Working Example , but this invention is not something which is limited in Working Example .

【0063】

[Working Example 1]

【0064】

[Chemical Formula 101]



【0065】

1-アセトキシメチル-5-ベンジルオキシ-3-(-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-7,8-ジオン 116.6mg(0.25mmol)をテトラヒドロフラン 2.0ml に溶解し、氷冷下でトリメチルシリルトリフルオロメタン 130.8mg(0.9mmol)を加え、次いでテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 250 μ l(0.25mmol)を加え、3.5 時間撹拌した。

10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=5:1)で精製すると淡赤色ガムの 1-アセトキシメチル-5-ベンジルオキシ-3-(-ブトキシカルボニル)-8-ヒド

[0065]

1 -acetoxy methyl -5-benzyloxy -3- t-butoxycarbonyl group
 ** 1, 2, 3 and 6 -tetrahydropyrrolo it melted [3 and 2 -c]
 indole -7, 8-dion 116.6mg (0.25 mmol) in the tetrahydrofuran
 2.0ml , 3.5 hours it agitated with under ice cooling including
 trimethylsilyl trifluoromethane 130.8mg (0.9
 mmol),including tetrahydrofuran solution 250; μ l (0.25
 mmol) of [tetraabuchiruanmoniumufunuraido] next.

Including 10% citric acid aqueous solution , it extracted with chloroform , dried with the anhydrous sodium sulfate .

Removing solvent , when it refines residue which is acquired with[shirikagerukaramukuomatogurafii]
 (benzene :ethylacetate =5:1) 1 -acetoxy methyl -5-benzyloxy
 -3- t-butoxycarbonyl group ** of light red color gum 8

JP1996034786A

1996-2-6

ロキシ-8-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロ
ピロロ[3,2-c]インドール-7-オンが 95.2mg(71%)
得られた。

このものは¹H-NMRより異性体A:異性体B=2:
9:1のジアステレオマー混合物であった。

【0066】

NMR(CDCl₃) δ: 1.56(9H, s), 2.00(3H, s, 異性
体 A), 2.07(3H, s, 異性体 B), 3.59(1H, m, 異性
体 B), 3.69(1H, m, 異性体 A), 3.83(1H, m, 異性
体 B), 3.94(1H, m, 異性体 A), 4.01-4.28(1H, m),
4.28-4.40(2H, m), 4.81(1H, m), 5.12(2H, s), 7.3
3-7.40(5H, m), 7.89(1H, brs), 8.02(1H, m).

【0067】

[実施例 2]

【0068】

【化 102】

-hydroxy -8-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3
and 2 -c] indole -7-on acquired 95.2 mg (71%).

This was diastereomer mixture of isomer A:isomer B=2.9 : 1
from ¹H-nmr .

【0066】

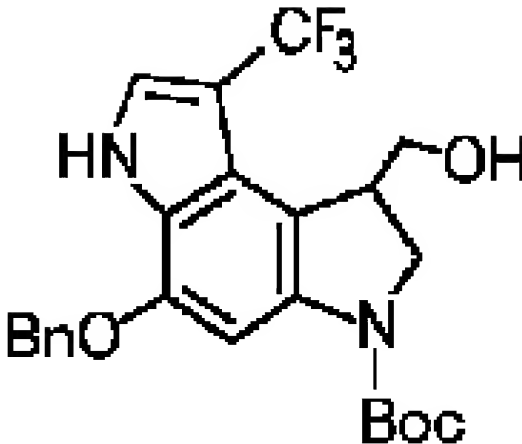
nmr (CDCl₃) δ: 1.56 (9 H, s), 2.00 (3 H, s,
isomer A), 2.07 (3 H, s, isomer B), 3.59 (1 H, m, isomer B),
3.69 (1 H, m, isomer A), 3.83 (1 H, m, isomer B), 3.94 (1 H,
m, isomer A), 4.01 - 4.28 (1 H, m), 4.28 - 4.40 (2 H, m),
4.81 (1 H, m), 5.12 (2 H, s), 7.33 - 7.40 (5 H, m), 7.89 (1 H,
brs), 8.02 (1 H, m).

【0067】

[Working Example 2]

【0068】

[Chemical Formula 102]



【0069】

【0069】

1-アセトキシメチル-5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-8-ヒドロキシ-8-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*e*]インドール-7-オン 95.2mg(0.177mmol)をテトラヒドロフラン 1.0ml に溶解し、ジボランのテトラヒドロフラン溶液 1.06 ml(1.06mmol)を加え、室温で 5 分間攪拌後 70 deg C にて 2 時間加熱した。

メタノール 1.0ml 及び 10%クエン酸水溶液 1.0ml を順次加え、70 deg C で 30 分間加熱後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、10%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=4:1)で精製すると無色結晶の 5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-8-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*e*]インドールが 35.6mg(48%)得られた。

【0070】

NMR(CDCl₃) δ: 1.54(9H,s), 3.49~3.62(3H,m), 3.84~3.93(2H,m), 5.06(2H,s), 7.33~7.43(6H,m), 7.79(1H,brs)。

【0071】

[実施例 3]

【0072】

【化 103】

1 -acetoxymethyl -5-benzoyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl group
** 8 -hydroxy -8-trifluoromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo
it melted [3 and 2 -e] indole -7-on 95.2mg (0.177 mmol) in
tetrahydrofuran 1.0ml ,with room temperature 5 min agitation
later 2 hours it heated with 70 deg C including
tetrahydrofuran solution 1.06ml (1.06 mmol) of diborane .

sequential it added methanol 1.0ml and 10% citric acid
aqueous solution 1.0ml , with 70 deg C 30 minute heating
later, extracted with ethylacetate .

Water and 10% sodium bicarbonate water solution , water,
sequential you washed organic layer with the saturated saline ,
dried with anhydrous sodium sulfate .

Removing solvent , when it refines residue which it acquires
with[shirikagerukaramukuomatogurafii]
(benzene :ethylacetate =4 : 1) 5 -benzoyloxy -3-
t-butoxycarbonyl group ** of colorless crystal 1
-hydroxymethyl -8-trifluoromethyl -1, 2, 3,
6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole acquired 35.6 mg
(48%).

【0070】

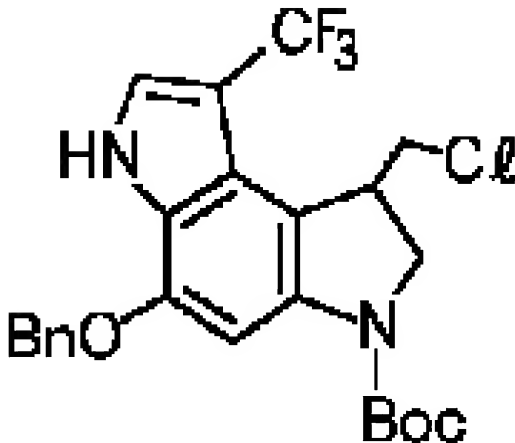
nmr (CDCl₃) δ: 1.54 (9 H, s), 3.49 - 3.62 (3
H, m), 3.84 - 3.93 (2 H, m), 5.06 (2 H, s), 7.33 - 7.43 (6 H,
m), 7.79 (1 H, brs) .

【0071】

[Working Example 3]

【0072】

[Chemical Formula 103]



[0073]

5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-8-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*c*]インドール 39.6mg(0.085mmol)とトリフェニルホスフィン 44.6mg(0.17mmol)をアセトニトリル 0.425ml に溶解し、四塩化炭素 49.0 μ l(0.51mmol)を滴下し、2時間反応させた。

溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製すると淡黄色結晶の 5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-8-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*c*]インドールが 15.6mg(38%)得られた。

[0074]

NMR(CDCl₃) δ : 1.59(9H, s), 3.34(1H, t, J=10Hz), 3.76-3.83(2H, m), 4.00(1H, dd, J=8Hz, J=11Hz), 4.26(1H, m), 5.21(2H, s), 7.38-7.47(5H, m), 7.52(1H, m), 7.84(1H, brs), 8.66(1H, S).

[0073]

5-benzyloxy-3-*t*-butoxycarbonyl group ** 1-hydroxymethyl-8-trifluoromethyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -*c*] indole 39.6mg (0.085 mmol) with [triphenylphosphine] it melted 44.6 mg (0.17 mmol) in acetonitrile 0.425ml, dripped carbon tetrachloride 49.0 μ l (0.51 mmol), 2 hours reacted.

Removing solvent, when it refines residue which it acquires with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane :ethylacetate =3:1) 5-benzyloxy-3-*t*-butoxycarbonyl group ** of pale yellow crystal 1-chloromethyl-8-trifluoromethyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -*c*] indole acquired 15.6 mg (38%).

[0074]

nmr (CDCl₃) δ : 1.59 (9 H, s), 3.34 (1 H, t, J=10Hz), 3.76 - 3.83 (2 H, m), 4.00 (1 H, dd, J=8Hz, J=11Hz), 4.26 (1 H, m), 5.21 (2 H, s), 7.38 - 7.47 (5 H, m), 7.52 (1 H, m), 7.84 (1 H, brs), 8.66 (1 H, S).

【0075】

【実施例 4】

【0076】

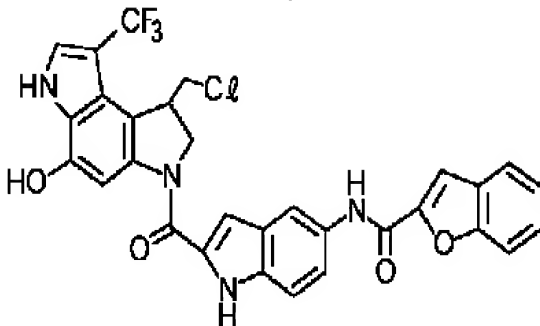
【化 104】

【0075】

【Working Example 4】

【0076】

【Chemical Formula 104】



【0077】

5-(ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-8-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*e*]インドール 11.3mg(0.0235mmol)をジクロロメタン 0.5ml に溶解し、-40 deg C で三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 70.5 μ l(0.0705 mmol)を滴下し、1.75 時間反応させた。遠心分離により上澄を除き、乾燥後、5-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ-1H-インドール-2-イルカルボン酸 7.5mg(0.0235mmol)と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 13.5mg(0.0705mmol)を加え、ジメチルホルムアミド 0.25ml 中で 4.5 時間反応させた。水を加えて析出量を濾取し、得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1→8:1)で精製すると淡黄色結晶の 3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-8-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*e*]インドールが 5.9mg(42%)得られた。

【0078】

【0077】

5-benzyloxy-3-*t*-butoxycarbonyl group ** 1-chloromethyl-8-trifluoromethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo to melt [3 and 2-*e*] indole 11.3mg (0.0235 mmol) in dichloromethane 0.5ml, -with 40 deg C boron tribromide dichloromethane solution 70.5:mu l (0.0705 It dripped mmol, 1.75 hours reacted. With centrifugal separation excluding supernatant, after drying, 5-(benzofuran-2-ylcarbonyl) amino-1H-indole-2-carboxylic acid 7.5mg (0.0235 mmol) with 1-(3-dimethylaminopropyl) p11) -3-ethyl carbodiimide acetate 13.5mg including (0.0705 ml), 4.5 hours it reacted in the dimethylformamide 0.25ml. precipitated crystal is filtered including water, when crystal which isacquired is refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (chloroform :methanol =9 : 1 *8:1) 3-[5-[(benzofuran-2-ylcarbonyl) amino]-1H-indole-2-ylcarbonyl]-1-chloromethyl-5-hydroxy-8-trifluoromethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrrolo [3 and 2-*e*] indole of pale yellow crystal acquired 5.9 mg (42%).)

【0078】

NMR(DMSO-d₆) δ: 3.37(1H, t, J=11Hz), 3.87-3.98(2H, m), 4.57(1H, t, J=9Hz), 4.80(1H, d, J=11Hz), 7.07(1H, d, J=2Hz), 7.30-7.36(2H, m), 7.46(1H, d, J=7Hz), 7.49-7.55(2H, m), 7.57-7.62(2H, m), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.91(1H, brs), 8.22(1H, s), 8.73(1H, s), 9.36(1H, s), 10.01(1H, s), 10.54(1H, s).

[0079]

[実験例 1]

P388細胞増殖阻害活性:P388細胞は2mMのグルタミン、100μg/mlの硫酸カナマイシン、10%の非飽和牛胎児血清及び5μMの2-ハイドロキシエチルジスルフィドを含む RPMI1640 培地(大日本製薬(株)、大阪)を用いて調整した。

9 × 10³ 個の細胞を96ウェルプレートに播種し、ジメチルスルフォキシドを用いて溶解し、培地に適宜希釈した被験化合物と72時間炭酸ガス培養器中で接触させた。

モスマンらの方法(Mosmann, T., J. Immunol. Methods, 65, 55-63, 1983)に準じ、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニールテトラゾリウムブロマイド(MTT)を還元する能力として、化合物処理培養後の生細胞数を測定した。

無処理細胞の生育に対する化合物処理細胞の生育の割合と化合物濃度の関係から算出した50%阻害濃度として細胞増殖阻害活性を表した。

[0080]

[実験例 2]

コロネ26マウス結腸癌に対する効果:1 × 10⁶ 個のコロネ26細胞をCDF₁雌マウス(日本エスエルシー(株)、浜松)の腋窩部の皮下に移植し、腫瘍が触指により確認される移植6日後に1回、尾静脈から化合物を投与した。

化合物投与後1週間目に摘出した腫瘍の重量を測定し、化合物投与群の平均腫瘍重量(T)と対照群の平均腫瘍重量(C)の比(T/C)から得られた腫瘍増殖抑制率(TGI%)=(1-T/C) × 100をもつて抗腫瘍効果とした。

[0081]

[表 1]

nmr (DMSO-d₆) δ: 3.37 (1 H, t, J=11Hz), 3.87 - 3.98 (2 H, m), 4.57 (1 H, t, J=9Hz), 4.80 (1 H, d, J=11Hz), 7.07 (1 H, d, J=2Hz), 7.30- 7.36 (2 H, m), 7.46 (1 H, d, J=7Hz), 7.49 - 7.55 (2 H, m), 7.57 - 7.62 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J=8Hz), 7.91 (1 H, brs), 8.22 (1 H, s), 8.73 (1 H, s), 9.36 (1 H, s), 10.01 (1 H, s), 10.54 (1 H, s).

[0079]

[Working Example 1]

As for P388cell growth inhibiting activity :P388cell you adjusted non-working conversion fetal calf serum and 5μm of kanamycin sulfate, 10% of glutamine, 100μm/g of 2 mM making use of RPMI1640 culture medium (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka) which 2-hydroxy ethyl disulfide is included.

9 X 10³ seeding it designated cell as 96 well plate, it melted making use of dimethyl sulfoxide, compound being tested and 72 hours which are diluted appropriately with culture medium it contacted in carbon dioxide gas incubator.

living cell number after compound treatment culture was measured according to method (Mosmann, T., Journal of Immunological Methods (0022 - 1759) Meth., 65, 55-63, 1983) of moss man and others, 3 - [4 and 5 - dimethyl thiazole -2- yl] - 2 and 5 - diphenyl tetrazolium bromide as the capacity which reduces (MTT).

cell growth inhibiting activity was displayed as 50% inhibition concentration which was calculated from ratio of growth of compound treated cell for growth of untreated cell and relationship of compound concentration.

[0080]

[Working Example 2]

Effect for cologne 26mouth colon cancer : 1 X 10⁶ cologne 26cell transplant was designated as subcutaneous of axilla section of CDF₁ female mouth (Japan SRC Ltd., beach pine), tumor after the transplant 6 day which is verified by touching finger compound was prescribed from one time, tail vein.

After compound prescribing it measured weight of tumor which the avulsion is made 1 th week, it made antineoplastic effect even tumor weight of the compound treated group (T) with with tumor growth suppression rate (TGI%)=(1 -T/C) X 100) which is acquired from ratio (T/C) of even tumor weight (C) of control group.

[0081]

[Table 1]

化合物	細胞増殖障害 P388 (IC ₅₀) ng/ml	抗腫瘍活性 Colon26 (dose) TGI %. (mg/kg)
実施例 4	0.49	86 (0.5)